



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ANDAMIOS DE QUITOSANO CON LIBERACIÓN PROLONGADA
DE FÁRMACOS EN ODONTOLOGÍA.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MAYRA JAZMÍN OJEDA CAMACHO

TUTORA: Dra. MARGARITA VICTORIA GARCÍA GARDUÑO

**ASESORA: Mtra. DULCE MARÍA DEL CARMEN OLVERA
MAZARIEGOS**

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología



A Dios

Por permitirme llegar hasta este punto y haberme dado salud y bendiciones para lograr mis objetivos. Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres

Santa Camacho Contreras y Arturo Ojeda Sotelo. A quienes dedico esta tesina; por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien. Por todos aquellos sacrificios que hicieron para que se llevara a cabo la realización de esta meta, por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me han transmitido siempre, por el valor que me han mostrado para salir adelante. Gracias, ustedes son los pilares fundamentales en todo lo que soy, en mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. Pero sobre todo, por su amor.

A mis hermanas

Esthela Noemí y Ana Cinthia por ser el ejemplo de hermanas mayores y de la cuales aprendí a ser fuerte en momentos difíciles. Es mi motivo de orgullo no solo llamarlas mis hermanas, sino también mis mejores amigas. Por su apoyo incondicional en el transcurso de mi carrera universitaria, por compartir momentos de alegría, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con ellas. Con cariño también dedico esta tesina para ustedes.

Al amor de mi vida

Mi hijo, Carlos Manuel, que es el motor que me impulsa a funcionar y ser cada día mejor, que sepa que haré todo lo que esté a mi alcance para que si así lo decide, un día él pueda dedicar uno o más trabajos como este. Te amo, agradezco a la vida porque estés en este momento tan especial.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología



A mi tutora

Dra. Margarita García Garduño por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales, porque cada una de sus valiosas aportaciones hizo posible este proyecto. Así como su tiempo y apoyo ofrecido en esta tesina; a la Dra. Juana Paulina Ramírez Ortega y a la Dra. Laura Esther Vagas Ulloa gracias por impulsar el desarrollo de este trabajo tan importante.

A mi asesora

Mtra., Dulce María Del Carmen Olvera Mazariegos por su colaboración en la elaboración de esta tesina.

A mis sinodales

C.D Ramón Rodríguez Juárez, Dra. Margarita Victoria García Garduño, Mtro. Claudio Viveros Amador, Esp. Daniela Carmona Ruiz y Esp. Roberto Onner Cruz Tapia, por la paciencia y tiempo que invirtieron en la revisión de esta tesina, así como sus valiosas aportaciones al trabajo presente.

A mi Universidad y Facultad de Odontología

Casa máxima de estudios, que a lo largo de mi vida ha sido un segundo hogar. En la que pase los momentos más agradables y también los más duros, donde conocí a los Maestros y Doctores que me enseñaron el valor y la importancia de la Odontología. Y de la cual siempre me sentiré orgullosa de llevar su nombre en alto.

Gracias

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVO.....	9
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES.....	10
CAPÍTULO 2 INGENIERÍA TISULAR Y MEDICINA REGENERATIVA.....	11
2.1 Definición.....	11
CAPÍTULO 3 ANDAMIOS.....	13
3.1 Definición.....	13
3.2 Métodos de Elaboración de Andamios.....	13
3.2.1 Electrohilado.....	14
3.2.2 Impresiones 3 D.....	16
3.3 Generalidades Físicas de los Andamios.....	17
3.3.1 Porosidad.....	17
3.3.2 Sorción de agua.....	19
3.3.3 Adsorción de Proteínas.....	19
3.3.4 Biodegradación Selectiva.....	20
CAPÍTULO 4 LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS.....	22
4.1 Sistemas de Liberación Modificada o Prolongada.....	22

4.2	Polímeros aplicados en Sistemas de Liberación.....	24
-----	--	----

CAPÍTULO 5 ANDAMIOS DE QUITOSANO OBTENCIÓN,

CARACTERÍSTICAS, PROPIEDADES Y APLICACIONES.....	25
---	-----------

5.1	Quitosano y Quitina.....	25
-----	--------------------------	----

5.2	Obtención y Caracterización.....	26
-----	----------------------------------	----

5.3	Propiedades del Quitosano.....	28
-----	--------------------------------	----

5.3.1	Físico –químicas.....	28
-------	-----------------------	----

5.3.2	Mecánicas.....	28
-------	----------------	----

5.3.3	Biológicas.....	29
-------	-----------------	----

5.3.3.1	Biocompatibilidad.....	29
---------	------------------------	----

5.3.3.2	No toxicidad.....	29
---------	-------------------	----

5.3.3.3	Mucoadhesión.....	30
---------	-------------------	----

5.3.4	Inmunológicas.....	31
-------	--------------------	----

5.3.4.1	Actividad Antibacteriana.....	31
---------	-------------------------------	----

5.3.4.2	Actividad Antifúngica.....	32
..		
5.3.4.3	Actividad Antitumoral.....	32
5.4	Microesferas y nanopartículas de quitosano.....	33
5.5	Película de quitosano.....	34
5.6	Aplicaciones en la Medicina y en la Industria.....	35
 CAPÍTULO 6 ANDAMIOS DE QUITOSANO CON SISTEMAS DE		
LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS.....		
38		
6.1	Andamio de quitosano como promotor de absorción prolongada de fármacos.....	38
6.2	Apertura de uniones estrechas entre células epiteliales.....	38
 CAPÍTULO 7 ANDAMIOS DE QUITOSANO CON LIBERACIÓN		
PROLONGADA DE FÁRMACOS EN ODONTOLOGÍA.....		
42		
7.1	Aplicaciones de Quitosano en Odontología.....	42
7.2	Quitosano, aplicado en fármacos.....	45

CONCLUSIONES.....47

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....48

INTRODUCCIÓN

El quitosano (Cs) es un polímero derivado de la quitina, ésta fue descubierta en 1811 por Henry Braconnot. Este biopolímero natural se obtiene de la quitina a través de un proceso químico llamado N-desacetilización. Por su abundancia en la naturaleza, presenta una tasa de reposición alta en la biosfera por lo que constituye un importante recurso renovable. Se considera como un andamio, ya que este biomaterial es utilizado en la fabricación de sistemas biológicos, los cuales se aplican a diferentes ramas de la medicina y posee características importantes como son; biodegradabilidad, biocompatibilidad, mucoadhesión, capacidad filmogénica hemostática, promotor de absorción, actividad antimicrobiana y antioxidante. Debido a las propiedades funcionales y físico-químicas del quitosano se ha podido identificar una enorme cantidad de aplicaciones entre ellas las médicas. En el campo de la tecnología farmacéutica, el Cs ha sido empleado para el recubrimiento de comprimidos y como sistemas de liberación controlada de medicamento, el cual confiere mejoras en la farmacocinética de éstos funcionando como un vehículo para la encapsulación del fármaco, protección y liberación de forma controlada, además de promover su absorción a través del epitelio e incluso reducción de efectos adversos, entre estos fármacos se pueden incluir los de uso odontológico.

OBJETIVO

Describir las propiedades de los Andamios de Quitosano para la liberación prolongada de fármacos en Odontología, generando un material monográfico que brinde información del tema al Cirujano Dentista.

CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Por su amplia distribución en la naturaleza, la quitina es el segundo polisacárido en abundancia, después de la celulosa. Braconnot en 1811 inició el estudio de las sustancias derivadas del *Agaricus volvaceus* y otros hongos. Posteriormente, en el año de 1823, E. Odier, reportó en un artículo que había encontrado en algunos insectos la misma sustancia que forma la estructura de las plantas, llamándola quitina (del griego *tunic*, envoltura). El Cs es un polisacárido catiónico natural, que se encuentra en estado natural en las paredes celulares de algunos hongos; sin embargo, su principal fuente de producción es la hidrólisis de la quitina en medio alcalino usualmente hidróxido de sodio o de potasio, a altas temperaturas. El Cs fue descubierto por Rouget en 1859, quien encontró que al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio se obtiene un producto soluble en ácidos orgánicos, nombrándola quitina modificada. En 1894, fue estudiada por Hoppe-Seyler quién la denominó Cs (también se conoce como quitosana en algunos lugares, chitosan en inglés).¹

Durante las últimas décadas, se han publicado numerosos trabajos sobre este polímero en diferentes campos, como es el caso del área médica. El Cs, es un biomaterial que ha sido ampliamente estudiado debido las propiedades que posee, como son biocompatibilidad, biodegradabilidad, bioadhesividad y no toxicidad. El estudio del Cs se ha centrado sobre todo en mejorar la liberación y la absorción de las llamadas biomoléculas terapéuticas, como son los fármacos proteicos. En 1994 Illum y cols. estudiaron el efecto de una solución de Cs de alto peso molecular sobre el transporte de insulina a través de la mucosa nasal en ratas y ovejas. Sus resultados fueron prometedores y desde entonces se ha realizado muchos estudios sobre el potencial del Cs para mejorar la absorción de fármacos.²

CAPÍTULO 2 INGENIERÍA TISULAR Y MEDICINA REGENERATIVA

2.1 Definición

La medicina regenerativa es un campo amplio que incluye la ingeniería de tejidos.³ En los últimos años se ha desarrollado dentro de la investigación médica y odontológica un nuevo campo prometedor, conocido con el nombre de Ingeniería Tisular. Los principales objetivos de este novedoso campo están encaminados a la regeneración, reparación o reemplazo bioartificial de tejidos y órganos propios del cuerpo humano, que han sido dañados por diversos factores, tales como trauma, quemaduras, por enfermedades adquiridas como el cáncer o ciertas anormalidades congénitas.⁴

El concepto de ingeniería de tejidos fue introducido por los doctores Langer y Vancanti a mediados de la década de los años ochenta, definiéndola como un campo interdisciplinario de investigación para desarrollar sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar la función de un tejido.⁵

La ingeniería tisular se basa principalmente en tres componentes fundamentales:

- 1) Células
- 2) Andamios
- 3) Biomoléculas o inductores o factores de crecimiento.⁴

Los términos ingeniería de tejidos y medicina regenerativa han llegado a ser intercambiables, ya que el campo intenta enfocarse en las curas en lugar de los tratamientos para enfermedades complejas y a menudo crónicas.³

La ingeniería tisular, como uno de los pilares de la medicina regenerativa, amplía las posibilidades de investigación y aplicación clínica en la rama estomatológica, por lo que estudiar uno de sus componentes, Andamios, refleja interés no solo en regeneración de tejido sino también en la liberación prolongada de fármacos utilizados en el Área Odontológica.³

Fig. 1



Figura 1. Aplicaciones de la Ingeniería de Tejidos en Odontología.⁶

CAPÍTULO 3 ANDAMIOS

3.1 Definición

Un andamio se refiere al término del biomaterial que designa a aquellos materiales utilizados en la fabricación de sistemas biológicos y que se aplican en diversas ramas de la medicina.⁴ Este se define como biomateriales sólidos porosos 3D, diseñados para las siguientes funciones: promover interacciones célula-biomaterial, adhesión celular y depósitos de matriz extracelular, permitir un transporte suficiente de gases, nutrientes y factores reguladores para permitir la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células, descomponer a una velocidad controlable próxima a la tasa de regeneración del tejido de interés, y crear una inflamación mínima.⁷

Entre las características de los materiales se encuentran la de ser biocompatibles o biológicamente aceptables. De este modo, en la evaluación de un material resulta fundamental examinar su biocompatibilidad y capacidad de reabsorción ya que permanecen en contacto con tejidos vivos, por lo que resulta imprescindible que no se produzcan reacciones no deseadas en la interfase tejido- material y que mantenga sus propiedades durante el tiempo que tenga que desempeñar su función. Existen en la actualidad una gran cantidad de biomateriales diferentes que según su composición se pueden clasificar en biomateriales metálicos, biomateriales cerámicos o biomateriales poliméricos naturales o sintéticos.⁴

3.2 Métodos de Elaboración de Andamios

Para la fabricación de andamios, se deben de considerar varios aspectos que son fundamentales. Lo andamios, tienen también que proporcionar

propiedades mecánicas adecuadas a las funciones para las cuales fue diseñado y fabricado; esto recae en el hecho de poder seleccionar el biomaterial adecuado para poder garantizar estas propiedades.

Desde las últimas 3 décadas, se han desarrollado técnicas novedosas para dar forma a biomateriales, siendo los materiales poliméricos los que han venido aportando más avances en este particular, dada su versatilidad química, propiedades mecánicas o elástico-plásticas, y la posibilidad de añadir aditivos químicos o inclusive fármacos o biomoléculas.⁸

3.2.1 Electrohilado

Esta técnica fue patentada por Formhals en 1934, quien describió la producción de fibras poliméricas, donde se emplea fuerza electrostática. Cuando se producen fibras bajo este método, el proceso se denomina electro-hilado, mejor conocido como electrospinning. Las fibras obtenidas a través del electrospinning se denominan fibras electrospun.⁸

Los elementos básicos requeridos para el proceso de electrohilado incluyen una solución polimérica, una fuente de alto voltaje y un colector. Cuando se aplica una diferencia de potencial entre el contenedor de la solución polimérica y el colector, la carga eléctrica se acumula y se obliga a la superficie de una gota pequeña de polímero a emerger del extremo de una aguja de metal; esta orientación de los dipolos a un voltaje crítico, tiene un menisco en una forma equilibrada de cono; a éste se le conoce como cono de Taylor (fig. 2).⁹

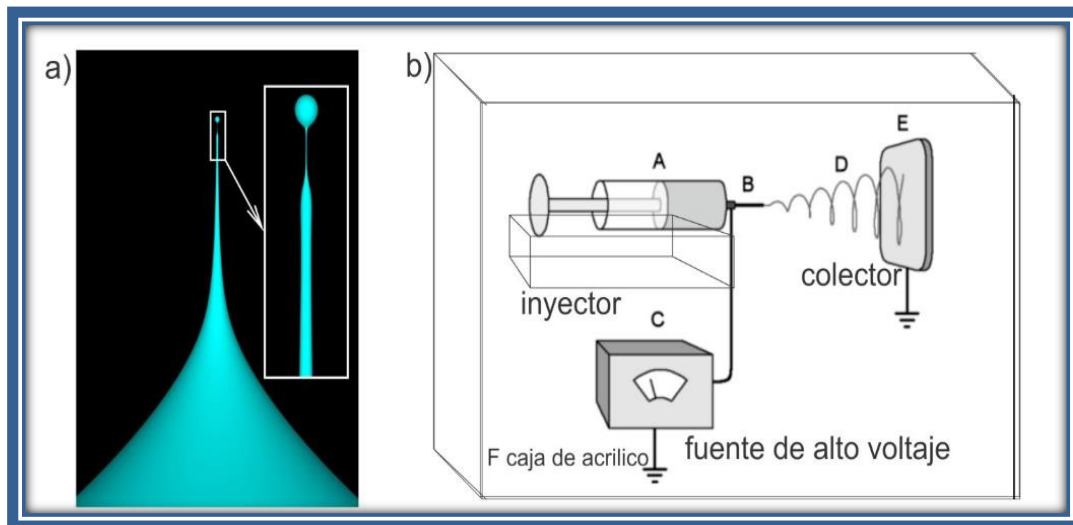


Figura 2. Elementos del proceso de electrohilado.

a) Cono de Taylor. b) Equipo de electrohilado básico.

A corresponde a la jeringa que funciona como contenedor de la solución, B a la aguja metálica donde se conecta la fuente de alto voltaje D Haz de solución polimérica o chorro en dirección al colector y F corresponde a la caja de acrílico donde se monitorean la humedad relativa y la temperatura ambiente.

En este proceso la fuerza del campo eléctrico supera la tensión superficial de la solución y un chorro o haz eléctricamente cargado de solución polimérica surge. Mientras el chorro se mueve de la aguja al colector, éste es elongado por las interacciones electrostáticas entre las cargas para producir así una fibra con diámetro reducido. Mientras tanto el solvente se evapora y finalmente se solidifica el chorro produciendo fibras.¹⁰ Fig. 3

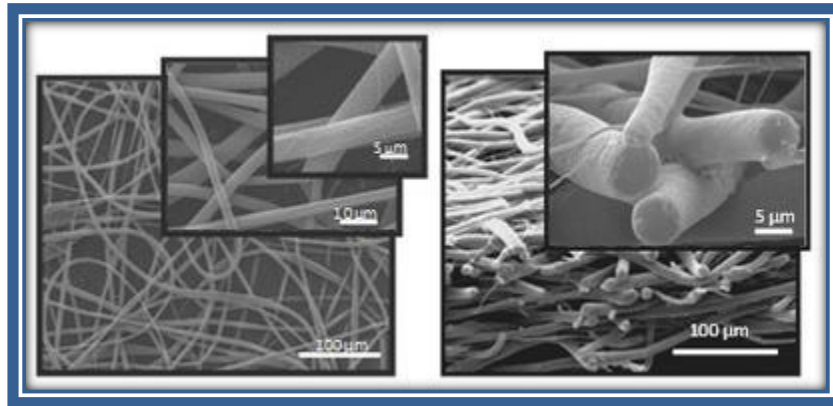


Figura 3. Obtención de estructuras tipo andamio para bioingeniería mediante electrospinning.¹¹

Los andamios producidos por electrospinning son herramientas muy atractivas para la ingeniería de tejidos, dado que éstos imitan físicamente a una matriz extracelular natural y es por ello que estos andamios actúan como buenos soportes para la adhesión y desarrollo celular.⁸

3.2.2 Impresiones 3 D

En las técnicas utilizadas para la fabricación de andamios podemos encontrar a la bioimpresión 3D, el cual es el proceso de creación de patrones o estructuras donde se colocan células en un espacio cerrado usando algunas de las tecnologías de impresión 3D, donde se espera que la función celular y su viabilidad se conserven dentro de la construcción previamente impresa. En general, la bioimpresión 3D utiliza el método de adicionar capa por capa para crear estructuras de tejido similar a las que se utilizan en campos de la ingeniería de tejidos. Esta técnica cubre una amplia gama de materiales. Actualmente, nuevas investigaciones afirman que se puede usar para imprimir tejidos y órganos para ayudar al suministro y la liberación de

fármacos. Esta tecnología de impresión, que puede ser usada para la impresión de órganos artificiales, usa la analogía con la tecnología de prototipado rápido y se puede dividir en tres pasos más importantes: pre-procesamiento, procesamiento y post-procesamiento (fig. 4).⁸

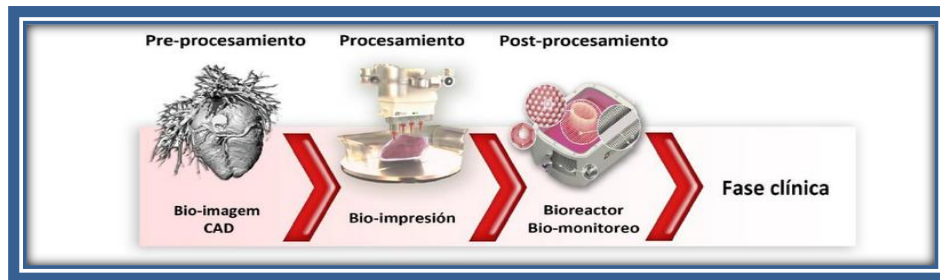


Figura 4. Etapas principales en la tecnología de bioimpresión 3D, aplicada en órganos.

3.3 Generalidades Físicas de los Andamios

3.3.1 Porosidad

La porosidad en un andamio proporciona soporte para la infiltración celular, adhesión, secreción de componentes de la ECM y el crecimiento del tejido óseo. La fijación de la célula al andamio depende en las dimensiones de los poros. Si los poros son demasiado pequeños (menores a 20 μm), da como resultado una permeabilidad celular limitada y la formación de cápsulas alrededor de los bordes del armazón. Por el contrario, si los poros son demasiado grandes (mayores a 20 μm) estos se ven limitados y reducen la densidad del ligando disponible para que la célula se adhiera. Las células pueden reconocer fácilmente cambios sutiles en la ECM y pueden afectar el comportamiento celular. Esto indirectamente influye en la actividad celular a través de la interacción integrina-ligando entre células y biomateriales. Por lo tanto, es crucial mantener el tamaño óptimo de los poros para la migración celular y la adhesión.

Los poros mayores de 20-100 μm favorecen la infiltración celular y más allá de 100 μm favorecen la neovascularización. Los poros de los andamios de CS dependen de varios parámetros como la concentración de polímero, los reticulantes, la temperatura de congelación y cantidad de adición de micro o nanopartículas (NPs). La adición de NPs puede disminuir el tamaño de poro o puede no tener ningún efecto sobre las dimensiones de poro en los andamios. El volumen de poros es una de las características importantes que determina el éxito de los andamios implantados debido a su papel en sostener a las células que albergan.¹² Fig. 5

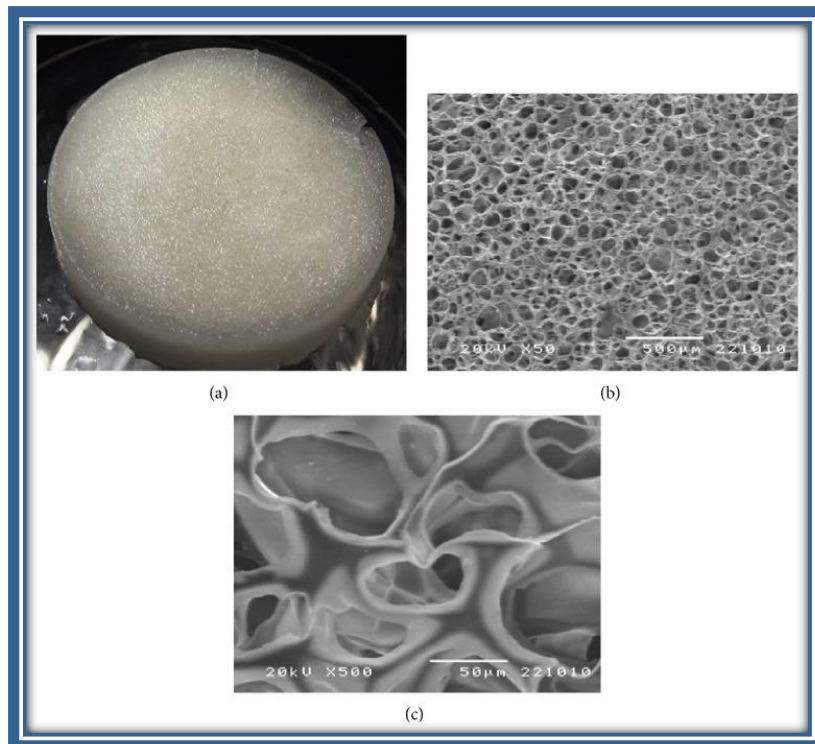


Figura 5. Fotografías macroscópicas (a) y micrografías (SEM) ((b) y (c)) de andamios de quitosano poroso.⁷

3.3.2 Sorción de agua

La capacidad de sorción de agua se refiere a la capacidad de andamios para retener agua y también es conocida como capacidad de hinchamiento. La implantación *in vivo* de los andamios da como resultado la sorción del agua de los tejidos circundantes y proporciona un mayor tamaño de poro que aprovecha la infiltración celular en las estructuras internas de los andamios. El aumento de la sorción conduce al aflojamiento del implante y a la retracción fuera del sitio de implantación. Los andamios con capacidad reducida disminuyen la interacción celular. La sorción de los polímeros depende de los grupos ionizables en las estructuras y el medio circundante.¹⁵ Las cadenas de Cs se hinchan a través de la protonación de grupos amina y conducen a la relajación mecánica de las cadenas en espiral. Los grupos amina de las cadenas CS son el jugador clave para determinar la capacidad de sorción.

Es posible adaptar la velocidad de hinchamiento de los andamios basados en CS mediante la adición de otros materiales a escala micrométrica o nanométrica y los reticulantes.¹²

3.3.3 Adsorción de Proteínas

La rápida adsorción de proteínas en los andamios es necesaria para la interacción celular posterior con biomateriales cuando se introduce en un sistema fisiológico. Las proteínas adsorbidas podrían influir en la adhesión celular y eventos celulares. Las respuestas biológicas mediadas por las proteínas adsorbidas están basadas en su contenido de aminoácidos. Las proteínas adsorbidas regulan las funciones celulares a través de vías de señalización mediadas por integrina, resultando en la difusión, proliferación y diferenciación de las células. La presencia de grupos funcionales de la

superficie (oxígeno, nitrógeno, carbonilo e hidroxilo) en los biomateriales influye en la adsorción de proteínas.

En general, los factores que influyen en la adsorción de proteínas en los biomateriales implantados son 1) los grupos químicos funcionales de superficie 2) la humedad 3) topografía superficial. La fibronectina es secretada por osteoblastos, y es una de las primeras proteínas de unión celular que funciona como un enlace entre las células y los implantes. Los grupos amino y carboxilo de CS son los actores clave en la adsorción de proteínas. Estos grupos funcionales de CS imparten hidrofiliidad e interactúan con los grupos funcionales de proteínas a través de Fuerzas de Van der Waals e inducen la adsorción de proteínas en la superficie de andamios CS. El quitosano mezclado con sus polímeros electrostáticamente opuestos generan mayor resistencia mecánica e hinchamiento controlado, pero el número de grupos funcionales libres reactivos puede disminuirse, por lo tanto, la adsorción de la proteína se ve obstaculizada. Con el fin de aumentar la adsorción de proteínas en los andamios, se pueden incluir NPs. Las cuales generan más área superficial y puntos de adhesión focal para las células.

Es probable que la adición de biomateriales a nanoescala a los andamios pudiera promover la adsorción de proteínas en sus superficies.¹²

3.3.4 Biodegradación Selectiva

Para el estudio de los andamios es necesario investigar la biodegradación la cual refiere al proceso químico de degradación gradual de los biomateriales implantados en un sistema biológico. Se inicia en la exposición de los andamios a los fluidos de los tejidos que contienen diversas enzimas y otras sustancias activas, cuya acción está estrechamente regulada en condiciones fisiológicas. Los materiales de injerto implantados deben sufrir degradación

con el tiempo. Este es un criterio importante que debe considerarse antes del diseño de los andamios. Existen pocos biomateriales que se degradan de forma no regulada ante su exposición al agua o al suero. La erosión es otro fenómeno a través del cual se produce la degradación. Los andamios basados en polímeros solubles en agua siguen a la erosión y los andamios se degradan dentro del sistema biológico a través de la absorción de agua. Los productos degradados resultantes deben ser no tóxicos y no deben demostrar ninguna respuesta inmune. También deben ser pequeños para disolverse en los fluidos corporales, excretados o incorporados a las vías metabólicas.

El Cs se degrada principalmente por la acción de lisozima. Un grado más alto de desacetilación de la CS conduce a una degradación más rápida. Las NAGs de CS son hidrolizados por la acción de lisozima y los productos degradados son aminoazúcares que se incorporan a glicosaminoglicanos (GAGs) y glicoproteína por las vías metabólicas y se excretan. La magnitud de la respuesta tisular al material biodegradable implantado depende del sitio de implantación. Las velocidades de degradación más rápidas de andamios de CS limitan a menudo su persistencia a largo plazo *in vivo*. La adición de otros polímeros, NPs a la matriz de Cs puede tener efecto en el control de la cinética de degradación.¹²

El grado de degradación y el peso molecular de CS están inversamente relacionados al grado de desacetilación. Si el grado de desacetilación es mayor, la velocidad de degradación es menor, debido a la alta cristalinidad del polímero y cuando el peso molecular de CS es mayor, se dice que el grado de degradación ocurre a una velocidad menor.²

CAPÍTULO 4 LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS

4.1 Sistemas de Liberación Modificada o Prolongada

El desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) o controlada, ha suscitado interés en la industria farmacéutica, ya aportan mejores pautas posológicas, perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. En las FFLM se introducen modificaciones en la formulación o en el proceso de producción alterando la velocidad, el tiempo o el lugar de liberación del fármaco (Tabla 1). De esta forma se pueden alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción y mantenerlos a lo largo del tiempo. Proporcionan ventajas como:

- ✚ Disminución de la frecuencia de administración del medicamento
- ✚ Reducción de los efectos secundarios relacionados con dosis elevadas.
- ✚ Disminución de la fluctuación de niveles plasmáticos.
- ✚ Efecto terapéutico uniforme.
- ✚ Dentro de los inconvenientes entre los que hay que destacar:
 - ✚ Costo elevado.
 - ✚ Correlaciones *in vitro/in vivo* difíciles de predecir.
 - ✚ Posible sobredosificación por liberación inmediata e incontrolada de la dosis.
 - ✚ Dificultad en el ajuste de la dosificación.
 - ✚ Dependencia del tiempo de tránsito intestinal en las formas de administración oral.
 - ✚ Riesgo de acumulación del fármaco y necesidad de ajuste de pautas posológicas.²

Tabla 1. Principales tipos de liberación prolongada, características y ejemplos.

Tipo de liberación	Características Principales	Ejemplos
Prolongada o controlada	Diseñadas para garantizar una liberación más lenta del fármaco.	Comprimidos o parches lipídicos, hidrofílicos o de polímeros insolubles.
Retardada	Retrasan la liberación del principio activo. No prolongan el efecto terapéutico.	Sistemas de cubierta entérica o formas farmacéuticas gastrorre-sistentes.
Pulsátil	Modificadas para garantizar una liberación secuencial del fármaco. Normalmente presentan dos fases: una inmediata y otra al cabo de un tiempo.	Sistemas que pretenden hacer coincidir la liberación del fármaco con ciclos circadianos hormonales.
De control espacial	Liberan el principio activo cuando la forma farmacéutica alcanza su lugar de acción.	Sistemas bioadhesivos.

Los sistemas de liberación modificada también se pueden clasificar en función del mecanismo por el cual se libera el principio activo. La liberación puede ocurrir por difusión, disolución, presión osmótica, fuerza mecánica, hinchamiento, erosión o activación.²

4.2 Polímeros aplicados en Sistemas de Liberación

En la elaboración de sistemas de liberación controlada, se utilizan un gran número de polímeros. Existen dos grandes grupos de polímeros: 1) polímeros naturales, como el colágeno, la albúmina o el quitosano y polímeros sintéticos. Tanto los materiales empleados en el desarrollo de los sistemas de liberación así como sus productos de degradación deben ser biocompatibles. La liberación del fármaco desde una matriz polimérica puede deberse a tres tipos de mecanismos: liberación desde la superficie de las partículas, difusión a través de la matriz hinchada y liberación debido a la erosión del polímero. En la mayoría de los casos, la liberación se debe a más de uno de estos mecanismos. En el caso de la liberación desde la superficie, el fármaco atrapado en la capa superficial de las partículas se disuelve instantáneamente al entrar en contacto con el medio. Esto provoca el llamado efecto estallido, del inglés —burst effect—, que puede evitarse utilizando agentes entrecruzantes o lavando las partículas con solventes apropiados, lo cual puede conducir a una baja eficiencia de encapsulación.²

La liberación por difusión implica tres etapas. En la primera, el agua penetra en el sistema, lo que hace que la matriz se hinche; en la segunda, el polímero cristalino se convierte en una matriz hidratada; y en la tercera, se produce una difusión del fármaco a través de dicha matriz hidratada. La velocidad global del proceso vendrá determinada por la velocidad de cada etapa. Ajustando experimentalmente las variables adecuadas se puede conseguir la velocidad de liberación del fármaco idónea. Este tipo de liberación es típico en hidrogeles.

En el caso de polímeros biodegradables, el principio activo puede liberarse por erosión de la matriz en la que está encapsulado.²

CAPÍTULO 5 QUITOSANO OBTENCIÓN, CARACTERÍSTICAS, PROPIEDADES Y APLICACIONES

5.1 Quitosano y Quitina

El quitosano es un polímero natural que se obtiene a partir de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza después de la celulosa.¹ La quitina (fig. 6) forma parte de la estructura de soporte de numerosos organismos vivos, tales como artrópodos (crustáceos e insectos), moluscos y hongos.²

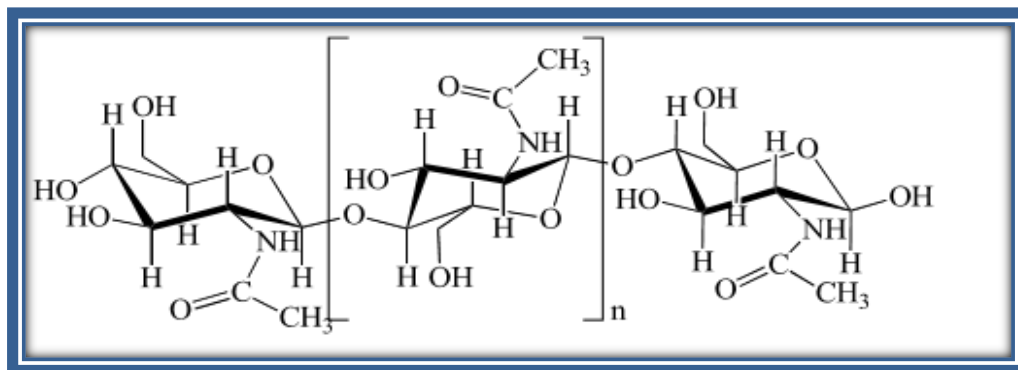


Figura 6. La quitina está formada por unidades de 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucosa unidas por enlaces β -(1 \rightarrow 4).

La obtención de quitosano a partir de quitina se realiza por desacetilación de la misma, dejando libre el grupo amino del carbono 2, si bien este proceso nunca llega al 100%, es por ello que el quitosano es un copolímero de 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucosa y 2-amino-2-deoxy- β -D-glucosa (fig. 7).²

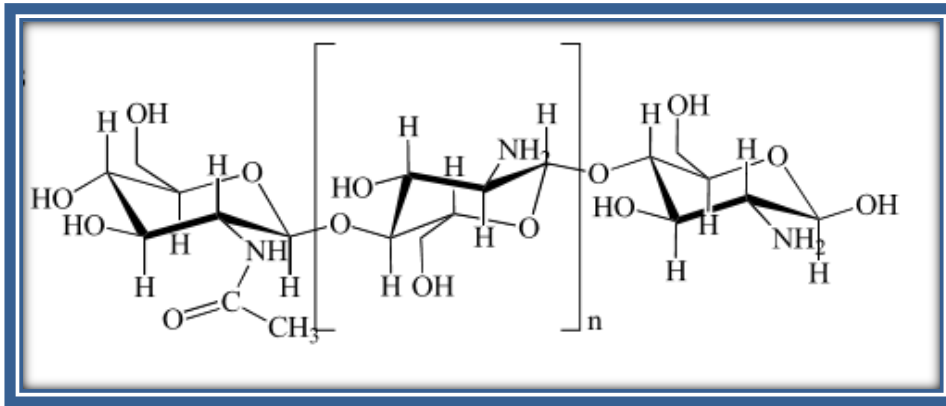


Figura 7. Estructura química del quitosano.

5.2 Obtención y Caracterización

La materia prima para la producción de quitosano es la quitina. Las principales fuentes son las conchas de crustáceos, principalmente cangrejos y camarones. En la obtención de quitosano por medio de crustáceos no existe un método de purificación estándar ya que diferentes fuentes de quitina requieren diferentes tratamientos debido a la diversidad de sus estructuras. Convencionalmente, el protocolo se divide en etapas de desmineralización, desproteinización y decoloración que pueden llevarse a cabo utilizando agentes químicos o biológicos (tratamiento enzimático o fermentación). Los productos finales necesitan ser altamente purificados si se van a utilizar con fines biomédicos o farmacéuticos, ya que las proteínas residuales, minerales o pigmentos pueden causar efectos secundarios graves. La conversión de la quitina en quitosano puede lograrse mediante desacetilación enzimática o química. La desacetilación química es más comúnmente utilizada para la preparación comercial debido a problemas económicos y viabilidad para la producción en masa (Fig. 8).

La calidad del quitosano depende de la fuente de quitina y su método de aislamiento y quitosano con diferentes extensiones de desacetilación están disponibles comercialmente en la actualidad.¹³

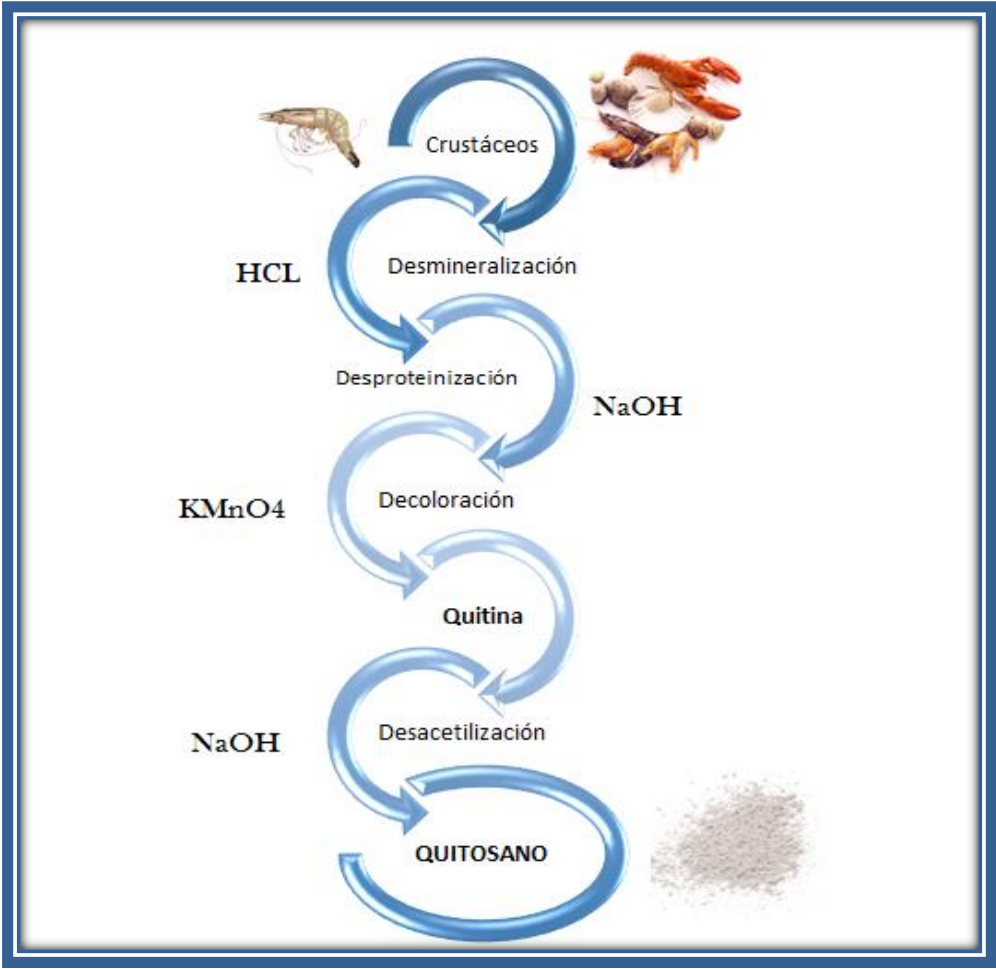


Figura 8. Una presentación esquemática de la preparación de Quitosano Mediante desacetilización química. Fuente propia.

5.3 Propiedades de Quitosano

5.3.1 Físico –Químicas

Las diferentes formas de CS son variadas en base a su grado de acetilación (que oscila entre 50-95%) y sus pesos moleculares (comprendidos entre 300 y 1000 kDa). Además, el grado de acetilación y los pesos moleculares influyen en las propiedades fisicoquímicas de CS tales como cristalinidad, solubilidad y degradación. Así, el 0% de quitina desacetilada y el 100% de CS desacetilado son de naturaleza altamente cristalina, y otros grados intermedios del CS desacetilado son de naturaleza semicristalina. La solubilidad de CS se basa en la cantidad de amino libre y N- acetilo, lo que le permite ser soluble tanto en ácidos orgánicos como inorgánicos (pKa 6.5), e insolubles en soluciones neutras y básicas.

Se dice que el Cs es de naturaleza catiónica, lo que permite que forme complejos con macromoléculas aniónicas tales como GAGs que modulan la actividad de citocinas y factores decrecimiento.¹²

5.3.2 Mecánicas

Los andamios de ingeniería de tejidos deben poseer propiedades para su aplicación en áreas de carga. El quitosano tiene propiedades mecánicas de bajas a moderadas que limitan su uso en aplicaciones de carga. Sin embargo, la adición de varios polímeros o NP aumenta las propiedades mecánicas. Tal refuerzo con polímeros cargados opuestos u otra adición cambia la tasa de degradación, la química del andamio y mejora las propiedades mecánicas. Además de mejorar las propiedades mecánicas, la inclusión de otros polímeros o NPs también determina la rigidez de los andamios de CS. Esta rigidez de tales andamios implantados limita su uso

en sitios de carga. La razón posible detrás de tal aumento en la resistencia a la compresión podría deberse a la disminución de la porosidad tras la adición de partículas. Los andamios en la implantación in vivo absorberían fluidos y la resistencia mecánica variaría en condiciones secas y húmedas.

En condiciones secas, presenta una mayor rigidez con más adición pero en condiciones húmedas, disminuye la rigidez de las membranas.¹²

5.3.3 Biológicas

5.3.3.1 Biocompatibilidad

El Cs ha sido ampliamente utilizado en el campo biomédico, ya que ha demostrado ser altamente biocompatible. Adicionalmente, como un excipiente farmacéutico, el Cs fué aprobado por la Farmacopea Europea (4ª edición, 2002). Marsiyana y *col.*, verificaron que los microtubos unidos a Cs eran altamente biocompatibles y las células experimentales eran capaces de sobrevivir y proliferar a una velocidad similar a la del control. El derivado de quitosano denominado, quitosano zwitteriónico (ZWC), mostró una excelente compatibilidad con los componentes sanguíneos y una buena tolerancia tras una inyección intraperitoneal. Los estudios de Bajaj y *col.* confirmaron que ZWC podría ser utilizado como un nuevo excipiente farmacéutico biocompatible y un biomaterial funcional.¹⁴

5.3.3.2 No-Toxicidad

El Cs es un excipiente farmacéutico aprobado y bien conocido con baja toxicidad. También ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en vendajes para heridas y se utiliza como aditivos dietéticos en Japón, Italia y Finlandia. A

pesar de la dosis letal presentado por Cs como LD₅₀ = 16 g / kg de peso corporal cuando se administra por vía oral a ratones, este nivel se ha demostrado que es biodegradable. En otro estudio, Costa y *col.*, mostraron que el enjuague bucal a base de quitosano no poseía genotoxicidad y menor citotoxicidad que el enjuague bucal comercial. Mientras tanto, el enjuague bucal sin alcohol basado en Cs soluble en agua también ha demostrado no tener citotoxicidad. También se ha confirmado que los efectos secundarios toxicológicos del quitosano dependen del peso molecular, el grado de desacetilación y la densidad de carga de la molécula, específicamente la toxicidad está relacionada con el peso molecular cuando en un alto grado de desacetilación y aumenta con el aumento densidad.¹⁴

5.3.3.3. Mucoadhesión

La mucoadhesión aumenta el tiempo de permanencia y el contacto entre la membrana y la formulación, lo cual permite una liberación del principio activo de forma sostenida en el tiempo, al reducir la necesidad de varias dosis. Se ha descrito que la administración de principios activos combinados con el Cs prolonga el tiempo de contacto entre el fármaco y la superficie de absorción de las mucosas en general. Las propiedades mucoadhesivas del quitosano se deben a la interacción entre sus grupos amino protonados y la capa de mucus. Éste está compuesto por una glicoproteína, la mucina, que tiene cargas negativas debido a la presencia de residuos de ácido siálico. La unión depende de la cantidad de ácido siálico presente en la mucina y del grado de desacetilación del Cs o grupos amino libres. El pH también influye en las propiedades mucoadhesivas ya que en pH ácido el Cs se encuentra cargado positivamente (pKa 6,5). También se ha descrito que el Cs con cadenas poliméricas más largas penetra más en la capa de mucina, por lo que un alto peso molecular del quitosano también puede favorecer la

mucoadhesión. En definitiva, un Cs de peso molecular alto y grado de desacetilación alto favorece la mucoadhesión.²

5.3.3 Inmunológicas.

5.3.3.1 Actividad antibacteriana

Se ha demostrado que el Cs exhibe actividad antimicrobiana, pero el mecanismo actual aún no ha sido completamente dilucidado. Se han propuesto varias hipótesis basadas en su naturaleza catiónica. El Cs de bajo peso molecular puede penetrar en las paredes celulares bacterianas, unirse con el ADN e inhibir la transcripción del ADN y la síntesis de ARNm, mientras que el Cs de alto peso molecular puede unirse a los componentes cargados negativamente en la pared celular bacteriana. Forma una capa impermeable alrededor de la célula, cambia la permeabilidad celular y bloquea el transporte en la célula. Esta hipótesis fue apoyada por los estudios de Muzzarelli y *col.*¹³

La hidrofiliidad y la carga negativa en la superficie celular fueron mayores en las paredes de las células bacterianas gram-negativas que las de las bacterias gram-positivas. Por lo tanto, las bacterias gram-negativas mostraron una interacción más fuerte con el Cs, lo que dio lugar a una actividad antibacteriana más fuerte contra ellos. La cantidad de la unión de éste polímero a la pared celular bacteriana depende del valor de pH ambiental, peso molecular y grado de acetilación. El bajo pH ambiental aumenta la carga positiva en el polímero de quitosano, lo que favorece la unión a la pared celular bacteriana. Younes y *col.* informaron que un grado menor de acetilación de Cs y un pH más bajo son favorables a la actividad antibacteriana del Cs. Una reducción en el peso molecular aumenta la actividad antibacteriana del Cs hacia bacterias Gram-negativas y reduce la actividad en las bacterias Gram-positivas. El Cs tiene un amplio espectro de

actividad y alta tasa de muerte frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.¹³

5.3.4.2 Actividad Antifúngica

Los efectos del peso molecular y el grado de acetilación de Cs en su actividad antifúngica, varía de la fuente de obtención. Al ser tomado de los hongos éste exhibe actividad antifúngica contra varios hongos fitopatógenos tales como *Penicillium* sp. en cítricos, *Botrytis cinerea* en plantas de pepino, *Phytophthora infestans*, *Alternaria* y *Fusarium oxysporum* en los tomates. El mecanismo sugerido implicado una película de quitosano permeable formada en la superficie de cultivos que interfería con el crecimiento de hongos y activa varios procesos de defensa.¹³ Fig. 9



Figura 9. Fuente vegetal de quitosano a partir de hongos¹⁵

5.3.4.3 Actividad antitumoral

Investigaciones recientes revelaron que el Cs y sus derivados exhibían actividad antitumoral tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. Tokoro y *col.* observaron que el efecto antitumoral de los derivados de quitosano se

debió al aumento de la secreción de interleucina-1 y 2 que causó la maduración y la infiltración de los linfocitos T citolíticos. También fue apoyado por Dass y Choong, cuyo estudio *in vivo* demostró que el Cs elevó la producción de linfocinas y la proliferación de linfocitos T citolíticos.¹³

5.4 Microesferas y nanopartículas de quitosano

El uso de sistemas micro y nanoparticulados utilizados en andamios para la encapsulación de fármacos permite el transporte de éstos al lugar de acción terapéutica, el incremento de su vida media y su liberación controlada en el tiempo. Además, al ser partículas pequeñas, presentan una relación superficie-volumen alta.

La liberación de un principio activo a partir de sistemas particulados a base de Cs depende de la densidad de la matriz polimérica. Mediante la variación de la concentración y del peso molecular del polímero así como la incorporación de copolímeros y agentes entrecruzantes se pueden obtener sistemas de encapsulación con los perfiles de liberación adecuados en cada caso.

Las microesferas son sistemas homogéneos en los que el fármaco está disperso en una matriz polimérica, a diferencia de las microcápsulas, en las que el principio activo se encuentra rodeado por una capa de polímero. Las microesferas de Cs constituyen uno de los sistemas de liberación controlada de fármacos más estudiados, tanto para su administración parenteral como por vía oral. Además de controlar la liberación de principios activos, mejoran la biodisponibilidad de sustancias degradables como las proteínas y promueven la absorción de fármacos hidrosolubles a través de las membranas epiteliales.² Fig.10

Las nanopartículas han suscitado un gran interés en los últimos años como

sistemas de liberación de fármacos, sobre todo para vías de administración alternativas a la oral, como aquellas que requieren inyección o deposición en superficies mucosas como la nasal. Las nanopartículas se definen como aquellas partículas cuyo tamaño es inferior a $1\mu\text{m}$. El tamaño de las nanopartículas es uno de los factores que más afectan y determinan la internalización de las mismas en mucosas y tejidos epiteliales y su transporte dentro de las células. La carga superficial de las nanopartículas determina sus propiedades mucoadhesivas. La habilidad de las nanopartículas para escapar a la acción de los endolisosomas y liberar el principio activo depende así mismo de dicha carga superficial. Ambas características pueden ser controladas variando ciertas condiciones y variables del proceso de obtención, como la concentración de Cs.²

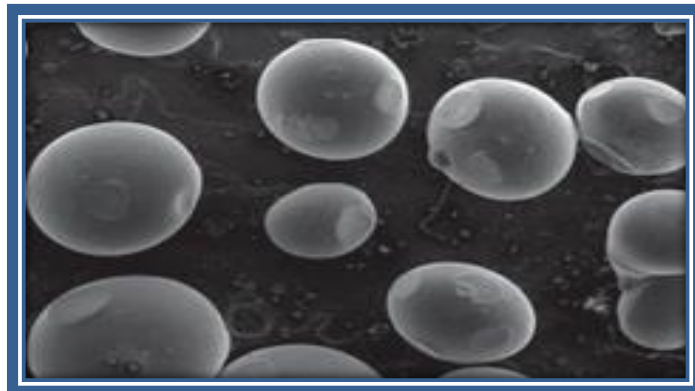


Figura 10. Microfotografía en la cual se observan los tamaños y las formas de algunas microesferas de quitosano. ¹⁶

5.5 Película de quitosano

El carácter filmogénico del quitosano dio lugar a una de las primeras aplicaciones investigadas de este polímero natural. Es posible formar películas de quitosano con buenas propiedades físicas y mecánicas a partir

de sus disoluciones en ácidos diluidos, tales como fórmico, acético o propiónico. Las propiedades filmogénicas del quitosano se deben a la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amino e hidroxilo de sus cadenas. En pH ácido estos enlaces de hidrógeno se disocian debido a la protonación de los grupos amino y se produce un rápido hinchamiento de la película.

En el campo de la farmacia, las películas de Cs se han empleado para el recubrimiento de comprimidos y como sistemas de liberación controlada de fármacos.²

El uso de películas de Cs para el tratamiento de heridas cutáneas presenta un gran interés puesto que se puede administrar el fármaco de forma localizada y sostenida en el sitio de acción. Se trata de un sistema ventajoso con respecto al uso de cremas, ya que éstas deben ser aplicadas continuamente y son eliminadas con facilidad. También las películas de Cs se han empleado para el vendaje de heridas cutáneas y películas. Las películas de Cs resultan efectivas porque protegen la herida, absorben el exudado, tienen acción antibacteriana y favorecen la cicatrización de heridas al estimular la proliferación de fibroblastos. El carácter hemostático del Cs ha promovido su utilización en parches y vendajes hemostático.²

5.6 Aplicaciones en la Medicina y en la Industria

Algunas de las propiedades funcionales del quitosano son: biocompatibilidad, biodegradabilidad, capacidad filogénica, hemostático, actividad antimicrobiana, adhesión (mucoadhesión), anticolesterolémica, promotor de absorción, y antioxidante. Estas propiedades funcionales han promovido su uso en varios campos.²

Química analítica: aplicaciones cromatográficas, intercambiadores de iones, absorción de iones de metales pesados y absorción de ácidos, fabricación de electrodos específicos para metales.

Medicina: membrana de hemodiálisis, suturas quirúrgicas biodegradables, sustituyentes artificiales de la piel, agente cicatrizante en quemaduras, sistemas liberadores de fármacos, formación de geles y terapia celular. Fig. 11

Agricultura y ganadería: recubrimiento de semillas para su conservación durante el almacenamiento, sistemas liberadores de fertilizantes, aditivo para alimento de animales, formulación de pesticidas,

Cosméticos: Espumas de afeitar, cremas para la piel y el cuerpo.

Dietéticos: Reducción de grasa en abdomen.

Industria: Papel, textil, alimentos (mediante soporte para inmovilización de enzimas en la producción de maltosa, espesante en alimentos, agente de oxidación controlada, agente preservante).¹

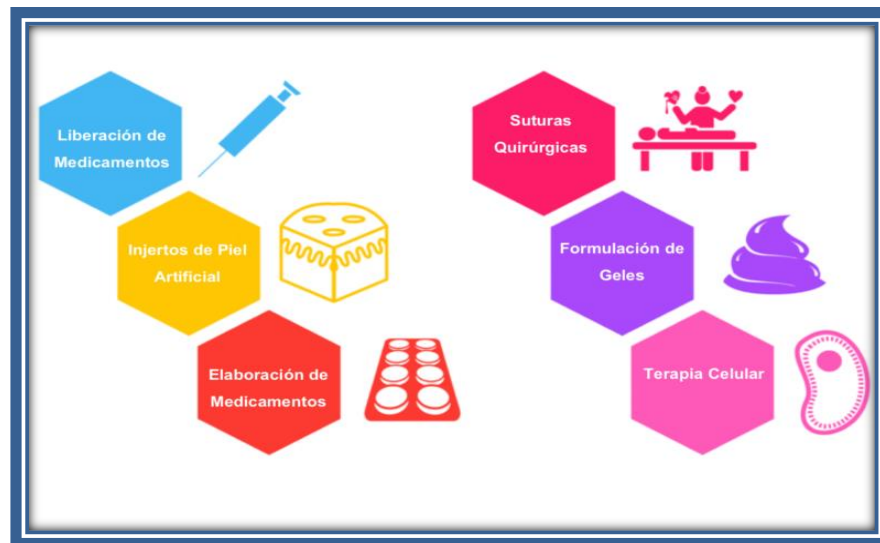


Figura 11. Aplicaciones en el área de Medicina. ¹⁷

Debido a su carácter catiónico y a sus propiedades gelificantes y filmogénicas, el quitosano ha sido estudiado en la industria farmacéutica por su potencial en el desarrollo de sistemas de liberación prolongada de fármacos.²


CAPÍTULO 6 ANDAMIOS DE QUITOSANO Y SUS SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS

6.1 Andamios de quitosano como promotor de absorción prolongada de fármacos

El uso de promotores de absorción de fármacos en las formulaciones farmacéuticas está siendo objeto de estudio actualmente para mejorar la liberación de fármacos a través de las mucosas. Los promotores empleados suelen ser polímeros multifuncionales con propiedades mucoadhesivas, capaces de abrir transitoriamente las uniones intercelulares en el epitelio, que no muestren toxicidad y que no se absorban, siendo el Cs uno de los polímeros más estudiados. El efecto positivo del Cs sobre la liberación de fármacos a través de los epitelios se debe a una combinación entre sus propiedades mucoadhesivas y su capacidad para abrir las uniones estrechas (del inglés —tight junctions) entre células epiteliales, facilitando así el transporte de fármacos, sobre todo fármacos macromoleculares, a través del epitelio. ²

6.2 Apertura de uniones estrechas entre células epiteliales

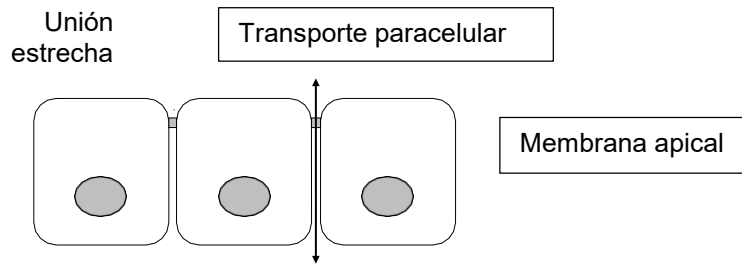
Los epitelios actúan como barreras que separan al organismo del medio externo, de forma que incluso el movimiento de iones a través del epitelio está restringido, dando lugar a diferencias de potencial eléctrico. Las moléculas pueden atravesar el epitelio de varias formas:

-  Por transporte pasivo o difusión, se produce a favor de gradiente de concentración o gradiente de carga eléctrica y

que, por lo tanto, no supone un gasto de energía para las células. La difusión pasiva puede producirse a través de la membrana celular (transporte transcelular) o entre células adyacentes (transporte paracelular).

- ✚ Por transporte activo, es el mecanismo que permite a la célula transportar sustancias a través de su membrana desde regiones menos concentradas a otras más concentradas. Es un proceso que requiere energía.²

Las moléculas lipofílicas atraviesan fácilmente la membrana celular por difusión pasiva. Sin embargo, las moléculas hidrofílicas no pueden atravesar la membrana hidrofóbica, por lo que tienen que atravesar el epitelio por la vía paracelular. Esta vía está restringida por la presencia de las uniones estrechas, estructuras multiproteicas dinámicas y complejas que constituyen una barrera semipermeable, que restringe la difusión dependiendo de la carga y el tamaño del soluto. En el epitelio, las uniones estrechas se encuentran en la membrana plasmática en células adyacentes y forman una estructura continua que rodea a las células completamente. Las uniones estrechas del epitelio forman una barrera funcional y morfológica entre las superficies apical y basolateral de las células y regulan la difusión a través de la vía paracelular (fig.12).²



Membrana basolateral

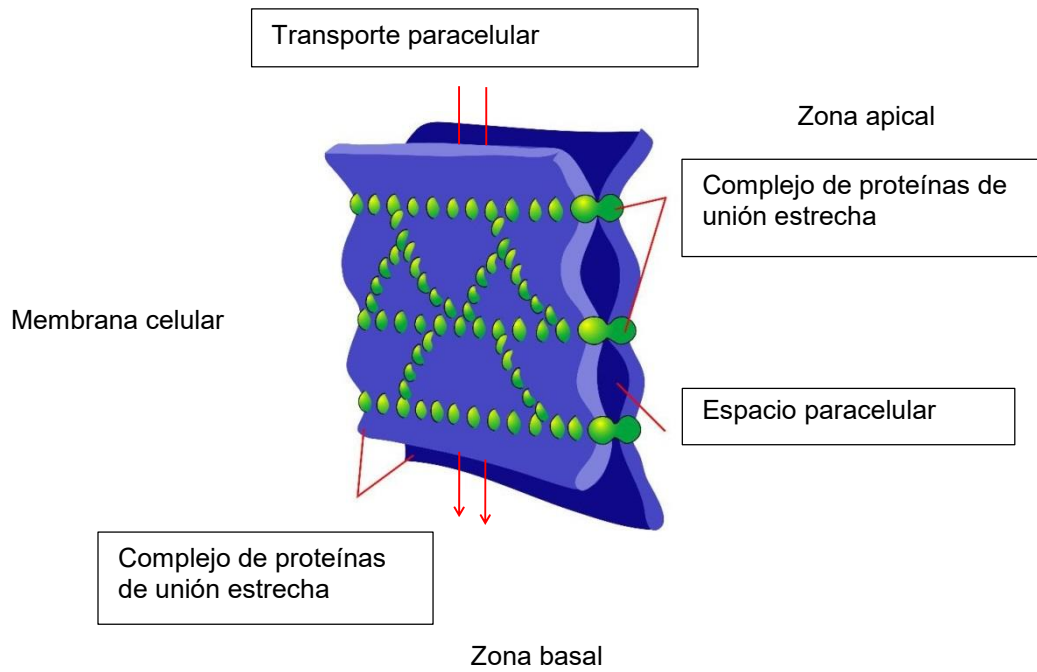


Figura 12. Representación esquemática de las uniones estrechas entre células epiteliales y el transporte paracelular

La unión estrecha está formada por un grupo de proteínas transmembrana y citosólicas que no sólo interactúan entre ellas, sino también con la membrana celular y el citoesqueleto de actina, de modo que forman un sistema que une a los componentes de las uniones estrechas con el citoesqueleto. Existen varios tipos de proteínas distintas dentro del grupo que forma parte de las uniones estrechas: La ocludina es una de las proteínas integrales de membrana que forma parte de las uniones estrechas. Por un lado proporciona la integridad estructural de la unión y por otro regula su función de barrera. Hay estudios que asocian las ocludinas a la regulación de la difusión de pequeños marcadores hidrofílicos, por lo que están implicadas en la regulación de la dinámica de las uniones. Las claudinas son las principales responsables del ensamblaje de las bandas formadas por las uniones estrechas y de la formación de rutas selectivas de difusión paracelular de iones, ya que diferentes proteínas de la familia de las claudinas permiten el paso de distintos tipos de iones.²

CAPÍTULO 7 ANDAMIOS DE QUITOSANO CON LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS EN ODONTOLOGÍA

7.1 Aplicaciones de Quitosano en Odontología

El Cs ha sido ampliamente utilizado en la industria farmacéutica en sistemas de administración de fármacos en diferentes formas, como tabletas, microesferas, micelas, vacunas, ácidos nucleicos, hidrogeles, nanopartículas y conjugados. Este y sus derivados pueden usarse en sistemas de administración de fármacos en formas tanto implantables como inyectables a través de vías oral, nasal y ocular. Además, facilitan la absorción transmucosa que es importante en la administración nasal y oral de algunos fármacos polares como péptidos junto con vacunas proteínicas para su administración. Se utiliza comúnmente como un excipiente en la formulación de comprimidos para la medicación oral. El Cs de alto peso molecular es más viscoso y retrasa la liberación del ingrediente activo, prolonga la duración de la actividad del fármaco, mejora la eficacia terapéutica y reduce los efectos secundarios de las tabletas orales.¹⁸

Las NPs de Cs exhiben excelentes propiedades biodegradables y biocompatibles que se han estudiado extensamente como portadores de fármacos. Pueden administrarse por medios no invasivos tales como las vías ocular, nasal, oral y pulmonar. Los fármacos están protegidos contra la degradación química y enzimática en el sistema digestivo. Además, se unen fuertemente al moco que aumenta la adsorción a través de las células epiteliales intestinales.

En este ámbito, la quitosano, se presenta como una nueva posibilidad. Como macromolécula con propiedades anti-inflamatorias, cicatrización de heridas,

no toxicidad, biocompatible y probada por Tavaría y col, en 2009. En los últimos años, la quitosana ha sido ampliamente utilizada en la transmisión de medicamentos, así como en la ingeniería de tejidos aplicada a la odontología. La posibilidad de incluirla en formulaciones de cementos dentales, colutorios y conos ha sido evaluada más recientemente.¹⁸

Actualmente existen ya diversas aplicaciones (Tabla 2) de la quitosano en la odontología.¹

Tabla. 2 Aplicación de quitosano en el área de odontología.	
Especialidades Dentales	Aplicaciones de quitosano
Odontología Preventiva	Componente de lavado bucal diario
	Componente de pasta dental contra placa dental
	Componente de pasta de dientes contra abrasión
	Sistemas de administración de sustancias carioestáticas y mucoadhesivas
Odontología conservadora	Protección directa de pulpa
	Antibacterial contra <i>S. mutans</i>
	Componente de pasta de dientes contra la erosión
	Abrasión incluida en la matriz dentinaria desmineralizada
	Protección directa de la pulpa
	Continuación

Endodoncia	Antibacterial contra <i>E. faecalis</i> utilizando nuevo foto sensibilizador
	La liberación de iones de calcio del hidróxido de calcio en la sistema de conductos radiculares
	Mejorar la estabilidad del colágeno dentinario
	Inhibición de biofilm por incorporación con óxido de zinc eugenol
	Ingrediente de triple antibiótico intraradicular en pasta contra <i>Candida albicans</i> y <i>E. faecalis</i>
Cirugía Oral	Regeneración ósea guiada
	Facilitar la consolidación ósea temprana en la osteogénesis.
	Regeneración ósea en defectos de implantes dentales
	Hemostasia de heridas de cirugía bucal
	Técnica de tejido óseo en la reconstrucción oral
	Nuevo material sustitutivo óseo
Periodoncia	Regeneración tejido periodontal
	Sistema de liberación antioxidante
	Andamios avanzados en ingeniería de tejidos periodontales
	Tratamiento fotodinámico antimicrobiano contra <i>P. gingivalis</i>
	Sistema de liberación de las células del ligamento
	Acción antibacteriana y reductora de placas
Odontología protésica	Modificación de restauradores de ionómero de vidrio
	Actividad antibacteriana del adhesivo dental
	Modificación del procedimiento del cemento cerámico de vidrio disilicato de litio
Ortodoncia	Prevención contra la desmineralización alrededor de brackets ortodónticos

7.2 Quitosano, aplicado en fármacos

De acuerdo a Decker y *col.* (2005), las aplicaciones de quitosana y sus derivados en el área de la odontología, se deben esencialmente a sus propiedades bioadhesivas, viscosas, permeabilizantes, antimicrobianas y anticariogénicas que promueven la liberación prolongada de medicamentos en la cavidad oral mostrando eficacia y potencial en el tratamiento de enfermedades periodónicas, candidiasis orales, movilidad dental y en la reducción de la placa dental.¹⁸

Carvalho y Lussi en el año 2014, nos indican que las pastas de dientes que contienen fluoruro de estaño y quitosano en combinación con enjuagues que contienen fluoruro de estaño proporcionan una protección muy buena del esmalte contra los ataques ácidos, teniendo resultados prometedores en la reducción de la pérdida de sustancias por erosión y abrasión.²⁰

Gladys Velazco y *col.*, en el año del 2014 realizaron un trabajo experimental donde tuvieron como conclusiones que el quitosano en unión con metronidazol resulto ser estable funcional, química y físicamente demostrando ser un andamio para regeneración de tejidos y adhesión bacteriana señalando la liberación del producto farmaceuticos en periodos terapéuticos indicados. Los sistemas de liberación controlada de fármacos odontología pueden ser de mucha utilidad sobre todo en lesiones que ameriten medicación inmediata como es el caso de las periodontitis crónicas.²¹

La microencapsulación ha permitido la estabilización de moléculas inestables, la conversión de ingredientes activos líquidos en formas sólidas fácilmente manipulables y almacenables, así como también la inclusión de principios activos incompatibles en una misma forma farmacéutica. Para uso oral, ha sido empleada en el enmascaramiento de olor y sabor, en el incremento del tiempo de vida media del fármaco y para controlar su liberación en uno o más sitios, disminuyendo o eliminando la irritación sobre

el tracto gastrointestinal producida por algunos fármacos incluyendo los AINE, como es el caso del ibuprofeno. Garcia Couce, Jomarién y col. concluyeron en el proceso de obtención de las micropartículas de quitosana y quitosana-ibuprofeno la eficiencia de encapsulación, dentro del cual obtuvieron resultados significativos en la morfología de las macropartículas (Figura 13) . La aplicación de este material como cubierta, muestra potencialidades para emplearse como recubrimiento de tipo entérico evitando la liberación del fármaco en el estómago, reduciendo así los efectos adversos sobre la mucosa gástrica de fármacos y favoreciendo la liberación en la zona intestinal de aquellos cuya absorción ocurre en este sitio.²²

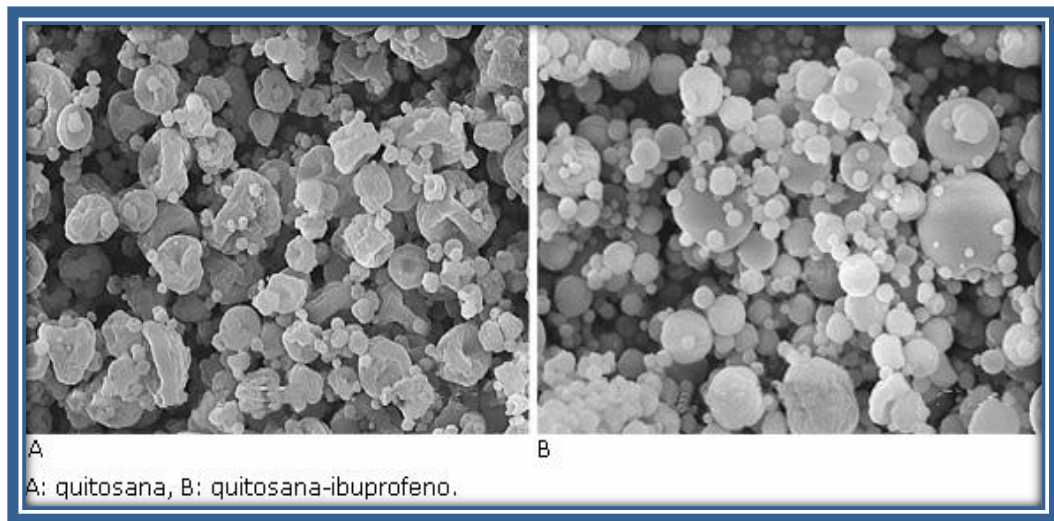


Figura 13 Muestra la morfología de las partículas, estas partículas presentan una forma irregular y superficie altamente porosa

CONCLUSIONES

El quitosano es un biomaterial por excelencia, con diferentes grados de solubilidad por lo cual podemos concluir:

1. Es el material óptimo para la utilización de medicamentos que pueden ser de liberación selectiva y prolongada.
2. El costo se reduce ya que este biomaterial se encuentran en grandes cantidades como un recurso renovable de alimentos.
3. Las pruebas en odontología revelan que el quitosano como biomaterial es el que proporciona mejores resultados para liberación selectiva y prolongada.
4. La propiedad de mucoadhesión que presenta el quitosano implica la utilización en vía oral y digestiva
5. Se puede aplicar como parche lo que evita daños por medicamentos por vías digestivas.
6. Dentro de la revisión literaria identificamos ventajas de este polímero natural, en cuanto a la biocompatibilidad, citocompatibilidad, encapsulación y correlación con otros fármacos
7. Los andamios de Cs puede disminuir la frecuencia de administración del medicamento y mejora el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lárez VC. Algunos usos del quitosano en sistemas acuosos. Rev. Ibero. de Polim. 2003; 4(2): PP. 91-109
2. Expósito R. Quitosano, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos. Tesis. Facultad de ciencias biológicas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Madrid, 2009
3. Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa Instituto nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas. Julio 2013. Hallado en [Octubre -2017]:
https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Ingenier%C3%ADa%20de%20Tejidos%20y%20Medicina%20Regenerativa_0.pdf
4. Raúl RI, Keila Neri AE, Francisco OG. Ingeniería tisular en Odontología, Revista ADM: 2012: 79 (4) P.P 164-167
5. López Ávila RA, Galan BC. "Polimeros Polilácticos" Química de alimentos. Universidad pedagógica y tecnológica de Colombia, 2010.P.p 1-11. Hallado en [Septiembre 2017]:
<https://polilacticos.files.wordpress.com/2010/04/polimeros-polilacticos-final2.pdf>
6. Imagen -Aplicaciones de la Ingeniería de Tejidos en Odontología- Hallada en [Septiembre 2017]:
<https://stemuelbosqueblog.wordpress.com/tag/ingenieria-de-tejidos/>
7. Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña A. Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. Biomed Res Int. 2015. Hallado en [Septiembre 2017] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504833>

8. Sabino M, Loaiza M, Dernowsek J, Rezende R, Da Silva J, Techniques for manufacturing polymer scaffolds with potential applications in tissue engineering. *Rev. LatinAm. Metal. Mat.* 2017; 37 (2) P.P 1-27
9. Lannutti J. Electrospinning for tissue engineering scaffolds. *Materials Science and engineering* 2009 P:P 504-509
10. Thompson C.J Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model. *Polymer.* 2007; (48) P:P 6913-6922
11. Imagen -Obtención de estructuras tipo andamio para bioingeniería mediante electrospinning- Hallada en [Octubre 2017]: <http://www.rlmm.org/ojs/index.php/rlmm/article/view/212>
12. Saravanan R.S, Leena N. Selvamurugan. Chitosan based Biocomposite Scaffolds for bone Tissue. *Biological Macrómoléculas.* 2016: P.P 9-16
13. Chi Fai C, Bun Ng T, Ho W J, Yee Chan W. Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications *Mar Drugs.* 2015; 13(8): P.P 5156–5186.
14. Qing-Xi Wu , Dong-Qiang L, Shan-Jing Y. Design of Chitosan and Its Water Soluble Derivatives-Based Drug Carriers with Polyelectrolyte Complexes. *Mar Drugs.* 2014 Dec; 12(12): P:P 6236–6253
15. Imagen -Fuente vegetal de quitosano a partir de hongos- Hallada [Septiembre 2017]: <https://spanish.alibaba.com/product-detail/kosher-certified-plant-source-fungal-chitosan-for-toothpaste-60567512384.html>
16. Imagen -Micrografía en la cual se observa los tamaños y las formas de las micro esferas de Quitosano- Hallada en [Octubre 2017]: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422008000100028

17. Imagen -Aplicaciones en el área de Medicina- hallada [Octubre 2017]: <http://biophrame.com/site/es/quitosano/>
18. Kekhasharú T. F., Costa E. M., Pina-Vaz I., Carvalho M.F., Pintado M. Chitosan a la dental biomaterial: state of the art. Rev. Bras. Eng. Bioméd. 2013; 28(1)
19. Kmiec M, Pighinelli L, Tedesco MF, M. S., Reis V (2017) Chitosan- Properties and Applications in Dentistry. Tissue Eng Regen Med Open Access 2(4). Hallado en [Octubre 2017]: <http://medcraveonline.com/ATROA/ATROA-02-00035.pdf>
20. Carvalho TS , Lussi A . Combined effect of a fluoride-, stannous- and chitosan-containing toothpaste and stannous-containing rinse on the prevention of initial enamel erosion-abrasion. J Dent. 2014 Apr; 42 (4)
21. Velazco V., Ortiz O., Gonzalez A.J., Miscibilidad Del Quitosano Unido Con Metronidazol Para La Liberación Controlada En Membranas De Uso Periodontal. Rev. DOE. Hallada en [Octubre 2017]: <http://www.redoe.com/ver.php?id=163>
22. García C. Jomarién, Bada Rivero N., López Hernández Ores O.D., Nogueira Mendoza A., Caracciolo P., Recubrimiento de microesferas de quitosana-ibuprofeno con un complejo interpolimérico pH dependiente. Rev Cubana Farm ; 48(4): P.P 646-657